

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39912 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/426; C07D 417/04; C07D 263/42; A61P 29/00**
(43) Date de publication : **31.05.2019**

(21) N° Dépôt : **39912**

(22) Date de Dépôt : **23.06.2015**

(30) Données de Priorité : **23.06.2014 EP 14173502**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/064146 23.06.2015**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15730801.6

(71) Demandeur(s) : **Dompé farmaceutici S.p.A., Via S. Martino Della Battaglia 12 20122 Milan (IT)**

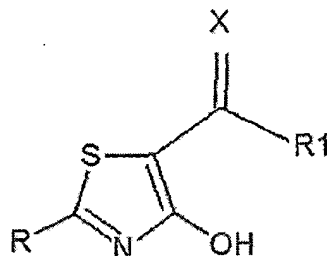
(72) Inventeur(s) : **ARAMINI, Andrea ; BIANCHINI, Gianluca ; BRANDOLINI, Laura ; BECCARI, Andrea ; LILLINI, Samuele ; NANO, Giuseppe**

(74) Mandataire : **SABA&CO**

(54) Titre : **DÉRIVÉS DE 2-ARYL-4-HYDROXY-1,3-THIAZOLE COMME ANTAGONISTES DU TRPM8, ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE LA NEURALGIE, DE LA DOULEUR, DE LA BPCO ET DE L'ASTHME.**

1
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



5

dans laquelle

X est l'oxygène, le soufre, NH, NOH, ou NOME ;

R est un groupe choisi parmi aryle et hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants

10

choisis parmi

- l'hydrogène,

- un halogène,

- CF₃,

- un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié,

15

- OR₅ et

- NR₆R₇, où R₅, R₆ et R₇ sont indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié ;

R₁ est un groupe choisi parmi

- un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié,

20

- (CH₂)_m-OR₂ où m est un entier compris entre 1 et 3 et R₂ est choisi parmi l'hydrogène et un alkyle en C₁ à C₃ linéaire,

- un cycloalkyle en C₃ à C₆, et

- N(R₃)OR₄ où R₃ et R₄ sont indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié,

25

et ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation en tant que médicament.

2. Composé pour une utilisation selon la revendication 1, dans lequel X est l'oxygène.

3. Composé pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R est un phényle ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, de préférence ledit hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons est choisi dans l'ensemble constitué par thiophényle, furanyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, oxazolyle et pyridinyle.

4. Composé pour une utilisation selon les revendications 1 à 3, dans lequel R est un aryle éventuellement substitué par un groupe choisi parmi :

- un halogène, de préférence choisi parmi Br et F,
- un alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié, de préférence CH₃,
- OR₅ et NR₆R₇ où R₅, R₆ et R₇ sont indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₃ linéaire, de préférence OH, NH₂ ou NHCH₃ respectivement.

5. Composé pour une utilisation selon les revendications 1 à 4, dans lequel R est un hétéroaryle et l'hétéroaryle est éventuellement substitué par un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, de préférence par CH₃.

6. Composé pour une utilisation selon les revendications 1 à 5, dans lequel R est choisi dans l'ensemble constitué par 3-fluorophényle, 4-fluorophényle, 2-bromophényle, 3-bromophényle, 2-méthylphényle, 3-méthylphényle, 4-méthylphényle, 2-hydroxyphényle, 3-hydroxyphényle, 4-hydroxyphényle, 3-aminophényle, 4-aminophényle, 3-méthylaminophényle, 4-méthylaminophényle, thiophén-2-yle, furan-2-yle, pyrrol-2-yle, 1H-imidazol-5-yle, 1-méthylimidazol-5-yle, pyrazol-4-yle, 1,2,4-oxadiazol-3-yle, 1,2-oxazol-5-yle, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle et pyridin-4-yle.

7. Composé pour une utilisation selon les revendications

3

1 à 6, dans lequel R1 est

- un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié,
- (CH₂)_m-OR₂ où m vaut 1 et R₂ est un alkyle en C₁ à C₃ linéaire,

5 - un cycloalkyle en C₃ à C₆, ou

- N(R₃)OR₄ où R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1.

8. Composé pour une utilisation selon les revendications

10 1 à 7, dans lequel R1 est

- un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié,
 - (CH₂)_m-OR₂ où m vaut 1 et R₂ est CH₃,
 - cyclopropyle, ou
 - N(R₃)OR₄ où R₃ et R₄ sont indépendamment un alkyle en C₁ à
- 15 C₃, de préférence CH₃.

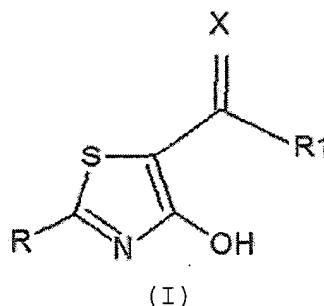
9. Composé pour une utilisation selon les revendications

1 à 8, dans lequel R1 est choisi dans l'ensemble constitué par

: méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle, CH₂OCH₃,

20 cyclopropyle, et -N(CH₃)OCH₃.

10. Composé de formule (I) :



25 dans laquelle

X est l'oxygène, le soufre, NH, NOH, ou NOME ;

R est un groupe choisi parmi aryle et hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi

- l'hydrogène,
 - un halogène,
 - CF₃,
 - un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié,
- 5 - OR5 et
- NR₆R₇, où R₅, R₆ et R₇ sont indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié ;
- R1 est un groupe choisi parmi
- un alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié,
- 10 - (CH₂)_m-OR2 où m est un entier compris entre 1 et 3 et R2 est choisi parmi l'hydrogène et un alkyle en C₁ à C₃ linéaire,
- un cycloalkyle en C₃ à C₆, et
 - N(R₃)OR4 où R₃ et R₄ sont indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié,
- 15 et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que, lorsque R1 est méthyle, R ne soit pas choisi parmi 3-pyridyle, 4-chlorophényle, 4-trifluorométhylphényle, 3-thiophényle, 3-thiazolyl-2-méthyle, phényle, thiazole, 2,4-difluorophényle, 4-méthoxyphényle et 2-méthylthiazole, et en outre à l'exclusion
- 20 de la 1-[4-hydroxy-2-(thiophén-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]éthanone.

11. Composé selon la revendication 10, dans lequel R1 est différent de méthyle.

- 25 12. Composé selon la revendication 10, choisi parmi les suivants :

1-[2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 1)

- 30 2-(3-fluorophényl)-5-propanoyl-1,3-thiazol-4-olate de sodium (composé N° 2)

2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 3)

1-(2-(3-fluorophényl)-4-hydroxythiazol-5-yl)éthanone (composé N° 4)

1-[2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]-2-méthylpropan-1-one (composé N° 5)

4-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-2-(thiophén-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 6)

5 1-[4-hydroxy-2-(thiophén-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 7)

4-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-2-(2-méthylphényl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 8)

10 1-[4-hydroxy-2-(2-méthylphényl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 9)

2-(2-bromophényl)-4-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 10)

1-[2-(2-bromophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 11)

15 4-hydroxy-2-(2-hydroxyphényl)-N-méthoxy-N-méthyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 12)

1-[2-(2-hydroxyphényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 13)

20 1-[2-(3-bromophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 14)

1-[2-(furan-2-yl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 15)

1-[4-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 16)

25 1-[4-hydroxy-2-(1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 17)

1-[4-hydroxy-2-(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 18)

30 1-[4-hydroxy-2-(1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 19)

1-[4-hydroxy-2-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 20)

1-[4-hydroxy-2-(thiophén-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]butan-1-one (composé N° 21)

- 1-[4-hydroxy-2-(thiophén-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-méthylbutan-1-one (composé N° 22)
- 1-[4-hydroxy-2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 23)
- 5 1-[4-hydroxy-2-(1,2-oxazol-5-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 24)
- 1-[4-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 25)
- 10 1-[4-hydroxy-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 26)
- 1-[4-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 27)
- 1-[4-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 28)
- 15 1-[4-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 29)
- 1-[4-hydroxy-2-(3-méthylphényl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 30)
- 1-[4-hydroxy-2-(4-méthylphényl)-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 31)
- 20 1-[2-(3-aminophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 32)
- 1-[2-(4-aminophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 33)
- 25 1-{4-hydroxy-2-[3-(méthylamino)phényl]-1,3-thiazol-5-yl}propan-1-one (composé N° 34)
- 1-{4-hydroxy-2-[4-(méthylamino)phényl]-1,3-thiazol-5-yl}propan-1-one (composé N° 35)
- 1-[2-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propan-1-one (composé N° 36)
- 30 1-[2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]butan-1-one (composé N° 37)
- 1-[2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]-3-méthylbutan-1-one (composé N° 38)

7

1-[2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]-2-méthoxyéthanone (composé N° 39)

1-[2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-1,3-thiazol-5-yl]propane-1-thione (composé N° 40)

5 2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-1,3-thiazole-5-carbothioamide (composé N° 41)

2-(3-fluorophényl)-5-[(1E)-N-méthoxypropanimidoyl]-1,3-thiazol-4-ol (composé N° 42)

10 2-(3-fluorophényl)-5-propanimidoyl-1,3-thiazol-4-ol (composé N°43) et

2-(3-fluorophényl)-5-[(1E)-N-hydroxypropanimidoyl]-1,3-thiazol-4-ol (composé N° 44).

13. Composé selon la revendication 12, choisi parmi les
15 suivants :

2-(3-fluorophényl)-5-propanoyl-1,3-thiazol-4-olate de sodium (composé N° 2)

2-(3-fluorophényl)-4-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 3)

20 4-hydroxy-2-(2-hydroxyphényl)-N-méthoxy-N-méthyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (composé N° 12) et

1-[4-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-5-yl]propane-1-one (composé N° 28).

25 14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour une utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une maladie choisie dans l'ensemble constitué par un prurit, le syndrome du côlon irritable, les troubles respiratoires induits et/ou exacerbés par le froid, une ischémie, une
30 douleur, les troubles urologiques, un accident vasculaire, les troubles psychiatriques, et une neurodégénérescence.

15. Composé pour une utilisation selon la revendication 14, dans lequel ladite maladie est choisie parmi une douleur

chronique, une douleur neuropathique, une douleur postopératoire, une douleur liée à un cancer, une douleur liée à une arthrose, une douleur liée à une polyarthrite rhumatoïde, une névralgie, une fibromyalgie, une neuropathie, une fibromyalgie, une algésie, une lésion nerveuse, une migraine, une céphalée, un prurit, le syndrome du côlon irritable, le syndrome de la vessie douloureuse, une cystite interstitielle, une suractivité du détrusor, une incontinence urinaire, une suractivité neurogénique du détrusor, une suractivité idiopathique du détrusor, une hyperplasie prostatique bénigne, des troubles des voies urinaires inférieures et des symptômes des voies urinaires inférieures, une anxiété, une dépression et une hypertension pulmonaire induite et/ou exacerbée par le froid, une BPCO, et l'asthme.

15

16. Composition pharmaceutique comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 13 en combinaison avec des excipients et/ou diluants pharmaceutiquement acceptables.